

Nobel Kimya Ödülü 2024: Yeni Proteinlerin Tasarımı ve Yapay Zekâ

Prof.Dr. Nihal Sarier

İstanbul Kültür Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Yaşamın vazgeçilmez yapı taşları olan proteinler sonsuz şekilde birleştirilebilen yirmi (20) amino asitten oluşan büyük karmaşık moleküllerdir ve bir canlı organizmanın hemen hemen tüm işlevlerini desteklerler. Amino asitler, DNA'da depolanan bilgiyi bir şablon olarak kullanarak, hücrelerimizde uzun diziler oluşturmak üzere birbirine bağlanır. Sonra proteinlerin büyüğü gerçekleşir: amino asit dizisi bükülür ve katlanarak belirgin -bazen benzersiz- üç boyutlu bir yapıya dönüşür. Bir proteinin özellikleri ve işlevleri büyük ölçüde benzersiz üç boyutlu (3-B) yapısına bağlıdır. Bazıları kas, boynuz veya tüy oluşturabilen kimyasal yapı taşları haline gelirken, diğerleri hormon veya antikor haline gelebilir. Birçoğu, yaşamın kimyasal reaksiyonlarını şaşırtıcı bir kesinlikle yönlendiren enzimleri oluşturur. Hücrelerin yüzeylerinde bulunan proteinler de önemlidir ve hücre ile çevresi arasında iletişim kanalları olarak işlev görür.

Bir proteinde amino asit dizisi nasıl katlanır?

Kimyacılar proteinlerin yaşam süreçleri için önemli olduğunu on dokuzuncu yüzyıldan beri biliyorlardı, ancak araştırmacıların proteinleri daha ayrıntılı olarak incelemeye başlaması için kimyasal araçların yeterince hassas hale gelmesi 1950'lere kadar sürdü. Proteinlerin hangi şekillerde katlandığını bulmak biyokimyada elli yıldır büyük bir zorluk olarak araştırmacıların karşısında duran ünlü "protein katlanma problemi" olarak bilinir.

Dr. Christian Anfinsen (1916-1995, ABD) 1961'de, çeşitli "kimyasal hileler" kullanarak, var olan bir proteinin katlanmasını ve sonra tekrar katlanmasını başardı. Bir proteinin katlandığında her seferinde tam olarak aynı şekli aldığı gözlemlendi, böylece ilgili proteinin üç boyutlu yapısının tamamen proteindeki amino asit dizisi tarafından yönetildiğini, amino asit dizisinin zincirin kendini katlama şeklini belirlediğini, bu süreçte ek genetik bilgiye gerek olmadığını kanıtladı. Bu buluşu için **Dr. Anfinsen'e 1972'de Kimya dalında Nobel Ödülü (1/2)** verildi. Dr.Anfinsen'in çalışması, yalnızca 1-B amino asit dizisine dayanarak bir proteinin 3-B yapısını hesaplamalı olarak tahmin edebilmek için zorlu bir arayışı ateşledi. En bü-

yük zorluk, bir proteinin nihai 3-B yapısını belirlemek için dikkate alınması gereken olası yol sayısının astronomik olmasıydı. **Dr. Cyrus Levinthal** (1922-1990, ABD), amino asit zinciri rastgele katlansaydı, doğru yapıyı bulmak için bir proteinin tüm olası konfigürasyonlarını saymaya kalktığımızda bunun evrenin bilinen yaşından daha uzun süreceğini belirtti (1969). Levinthal, tipik bir proteinin yalnızca 100 amino asitten oluşması durumunda bile, teoride en az 10^{47} olası 3-B yapı alabileceğini hesapladı. Oysa doğada proteinler kendiliğinden, hatta bazıları milisaniyeler içinde katlanıyordu. Bu ikilem "Levinthal paradoksu" olarak adlandırıldı.

Demis Hassabis ve John Jumper Yapay Zeka ile Protein Katlanma Problemini çözüyor:

"Protein katlanma problemi" ve "Levinthal paradoksu" kimyacılar için çok önemli bir araştırma konu-

su haline geldi. Bir proteinin amino asit dizisini biliyorlarsa, proteinin üç boyutlu yapısını tahmin edebilmeliydiler. Bu heyecan verici bir fikirdi. Eğer başarılılarsa, artık karmaşık X-ışını kristalografisi kullanmak zorunda kalmayacaklardı. X-ışını kristalografisinin uygulanmadığı tüm proteinler için de yapılar üretebileceklerdi. 1994'te bu alandaki çalışmaların hızlanması için bir yarışmaya dönüşen "Protein Yapısı Öngörüsünün Kritik Değerlendirmesi (Critical Assessment of Protein Structure Prediction: CASP)" adlı ulus-

lararası bir proje başlatıldı. Her iki yılda bir, dünyanın dört bir yanındaki araştırmacılara yapıları yeni belirlenmiş proteinlerdeki amino asit dizilerine erişim izni verildi. Daha sonra araştırmacılar, çoğunlukla XRD kullanarak, büyük bir çabayla yaklaşık iki yüz bin (200000) farklı proteinin 3-B dizilimini keşfettiler. CASP birçok araştırmacının ilgisini çekti, ancak tahmin problemini çözmek inanılmaz derecede zordu. Atılım ancak 2018'de sinirbilim uzmanı ve yapay zekâ öncüsü olan Demis Hassabis alana girdiğinde gerçekleşti ve bu da 2024 Nobel Kimya Ödülü'nün temelini oluşturdu.

Demis Hassabis, ergenlik çağıında bir programcı ve başarılı bir oyun geliştiricisi olarak kariyerine başladı. Yapay zekâyı keşfetmeye başladı ve sinir bilimine yöneldi. Beyin hakkında öğrendiklerini, yapay zeka uygulamalarında daha iyi sinir ağları geliştirmek için kullandı. 2010 yılında, popüler masa oyunları için yapay zeka modelleri geliştiren bir şirket olan "DeepMind"ı kurdu. Şirket 2014 yılın-

da Google'a satıldı. **Google DeepMind**'da çalışmalarını sürdüren Hassabis, proteinlerle ilgili var olan tüm verileri içeren "AlphaFold" (Alfabe katlama anlamında) ismini verdiği programı "derin öğrenme sistemi" olarak tasarladı ve ekibiyle birlikte 2018'de **13. CASP** yarışmasına kaydoldu. **Önceki yıllarda araştırmacıların öngördüğü protein yapıları en iyi** olasılıkla %40'lık bir doğruluk elde etmişti. **AlphaFold** ekibi %60 doğruluğa ulaştı ve birinci oldu.

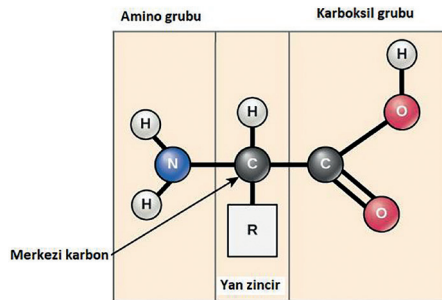
John Jumper, protein dinamikleri ile ilgili basit ve yaratıcı yöntemler geliştirdi. 2017 yılında doktorasını tamamladığında Google DeepMind'ın büyük bir gizlilik içinde protein yapılarını tahmin etmeye başladığına dair söylentiler duydu. Onlara bir iş başvurusu gönderdi. Protein simülasyonu konusundaki deneyimi, AlphaFold'u nasıl iyileştirebileceği konusunda yaratıcı fikirlere sahip olması anlamına geliyordu. Google DeepMind'a katılan Jumper ve Hassabis, yapay zeka modelini temelden değiştiren çalışmaya ortak liderlik ettiler. AlphaFold'un yeni versiyonu olan **AlphaFold2**, Jumper'in proteinler hakkındaki bilgisiyile renklendirildi. Ekip, AlphaFold2'yi bilinen tüm protein yapıları ve amino asit dizilerine ait veri tabanlarındaki geniş bilgiler konusunda eğitti. 2020'de CASP yarışmasının sonuçları değerlendirildiğinde, biyokimyayın 50 yıllık mücadelesinin sona erdiği anlaşıldı. Çoğu durumda, **AlphaFold2** neredeyse X-ışını kristalografisi kadar iyi performans gösterdi. Demis Hassabis ve John Jumper, **AlphaFold2** ile bugüne kadar keşfedilen **200 milyon proteinin** neredeyse tamamının yapısını büyük bir doğrulukla tahmin ettiler.

Google DeepMind, **AlphaFold2 programını ve veri kaynaklarını herkese açık hale getirdi.** Ekim 2024 itibarıyla AlphaFold2, 190 ülkeden iki milyondan fazla kişi tarafından kullanıldı. Daha önce, bir protein yapısını çözmek genellikle yıllar alıyordu. **Şimdi birkaç dakika içinde yapılabiliyor.** Yapay zeka modeli mükemmel değil, ancak ürettiği yapının doğruluğunu tahmin ediyor, bu nedenle araştırmacılar tahminin ne kadar güvenilir olduğunu biliyorlar.

Kaynaklar

- 1) <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2024/press-release/>
- 2) <https://deepmind.google/technologies/alphafold/impact-stories/>

İsveç Kraliyet Bilimler Akademisi, 2024 Nobel Kimya Ödülü'nün yarısını David Baker'a "hesaplamalı protein tasarımı" için, diğer yarısını da Demis Hassabis ve John M. Jumper'a "protein yapısı tahmini" için ortaklaşa verme kararı aldı.



Her amino asit, bir amino grubuna (NH₂), bir karboksil grubuna (COOH), bir hidrojen atomuna ve değişken bir "R" grubuna bağlı merkezi bir karbon atomundan oluşan aynı temel yapıya sahiptir

